

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10,4 mg natriummontelukast overeenkomend met 10 mg montelukast.

Hulpstoffen: Bevat 130,95 mg lactosemonohydraat per tablet
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Beige, biconvexe, filmomhulde, vierkante tabletten van 7,9 mm bij 7,9 mm met afgeronde hoeken, met de opdruk 'M10' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van astma als adjuvante therapie voor patiënten met lichte tot matige, aanhoudende astma die onvoldoende controle bereiken met inhalatiecorticosteroiden en bij wie kortwerkende ad hoc gebruikte β -agonisten onvoldoende klinische controle over de astma bieden. Bij astmapatiënten voor wie Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor astma, kunnen Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten ook symptomatische verlichting bieden voor seizoensgebonden allergische rhinitis.

Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten zijn ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma met als dominante component door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar met astma, of met astma en gelijktijdige seizoensgebonden allergische rhinitis, is één tablet van 10 mg per dag, 's avonds in te nemen.

Algemene aanbevelingen:

Het therapeutische effect van Montelukast 10 mg Filmomhulde op de parameters van astmacontrole treedt op binnen één dag. Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten

mogen met of zonder voedsel worden ingenomen. De patiënten moeten de raad krijgen om Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten te blijven innemen zelfs als hun astma onder controle is, en ook tijdens periodes van verergering van astma. Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met andere producten die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor ouderen, voor patiënten met nierinsufficiëntie, of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De dosering is gelijk voor mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Therapie met Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten in relatie met andere behandelingen tegen astma.

Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten kunnen worden toegevoegd aan een bestaand behandelingsschema.

Inhalatiecorticosteroiden:

De behandeling met Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten kan gebruikt worden als adjuvante therapie bij patiënten wanneer inhalatiecorticosteroiden plus kortwerkende ad hoc gebruikte β -agonisten onvoldoende klinische controle bieden. Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten mogen niet plotseling worden vervangen door inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Geef Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten niet aan kinderen jonger dan 15 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten is bij kinderen jonger dan 15 jaar niet vastgesteld.

Kauwtabletten van 5 mg zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar.

Kauwtabletten van 4 mg zijn beschikbaar voor pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moet aangeraden worden nooit oraal Montelukast te gebruiken voor de behandeling van acute astma-aanvallen en om daarvoor hun geschikte noodmedicatie bij de hand te houden. Als een acute aanval optreedt, moet een kort werkende inhalatie β -agonist gebruikt worden. De patiënten moeten zo snel mogelijk hun arts raadplegen als ze meer inhalaties van de kortwerkende β -agonist nodig hebben dan gewoonlijk.

De behandeling met Montelukast mag niet plotseling worden vervangen door inhalatie- of orale corticosteroiden.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat de dosering van orale corticosteroiden verminderd mag worden als Montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die werden behandeld met anti-astmatica, waaronder Montelukast, systemische eosinofilie vertonen, soms met klinische tekenen van vasculitis consistent met Churg-Strauss-syndroom, een toestand die vaak behandeld wordt met systemische corticosteroiden therapie. Deze gevallen werden soms geassocieerd met de vermindering of afbouw van orale corticosteroiden therapie. Hoewel een causaal verband met leukotriënenreceptorantagonisten niet is aangetoond, moeten artsen alert zijn op mogelijke eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van longsymptomen, hartcomplicaties, en/of neuropathie bij hun patiënten. Patiënten die deze symptomen ontwikkelen, moeten opnieuw geëvalueerd worden en hun behandelingschema's moeten geëvalueerd worden.

Bij behandeling met montelukast moeten patiënten met aspirinegevoelige astma het gebruik van aspirine en andere niet-steroidale anti-inflammatoire producten blijven vermijden.

Neuropsychiatrische verschijnselen zoals gedragsveranderingen, depressie en suïcidaliteit zijn gemeld in alle leeftijdsgroepen bij gebruik van montelukast (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen ernstig zijn en kunnen voortduren wanneer niet wordt gestopt met de behandeling. Daarom moet de behandeling met montelukast worden gestopt als neuropsychiatrische symptomen optreden tijdens de behandeling. Adviseer patiënten en/of verzorgers alert te zijn op neuropsychiatrische verschijnselen en laat hun weten dat zij contact moeten opnemen met hun arts als dergelijke veranderingen in het gedrag optreden.

Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan toegediend worden met andere therapieën die gewoontelijk gebruikt worden voor de profylaxe en chronische behandeling van astma. In geneesmiddeleninteractiestudies had de aanbevolen klinische dosis van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast is ongeveer 40% kleiner bij patiënten aan wie gelijktijdige fenobarbital werd toegediend. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, 2C8 en 2C9 is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, als montelukast samen wordt toegediend met inductoren van CYP 3A4, 2C8 en 2C9 zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat montelukast een krachtige inhibitor is van CYP 2C8. Gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractie-onderzoek met montelukast en rosiglitazon (een modelsubstraat dat representatief is voor geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP 2C8) wees uit dat montelukast CYP 2C8 *in vivo* niet inhibeert. Daarom wordt niet verwacht dat montelukast het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym worden afgebroken (bv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide) sterk zal veranderen.

Uit in vitro-onderzoek blijkt dat montelukast een substraat is voor CYP 2C8 en in mindere mate voor 2C9 en 3A4. In een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en gemfibrozil (een remmer van zowel CYP 2C8 als 2C9), verhoogde gemfibrozil de systemische blootstelling aan montelukast met 4,4 keer. Geen routinematige dosisaanpassing van montelukast is nodig bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil of andere krachtige remmers van CYP 2C8. De arts moet zich echter bewust zijn van de mogelijkheid van een toename van de bijwerkingen.

Op basis van in vitro gegevens worden er geen klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties met minder krachtige CYP 2C8-remmers (bijv. trimethoprim) verwacht. Gelijktijdige toediening van montelukast met itraconazol, een sterke CYP 3A4-remmer, resulteerde niet in een significante toename van de systemische blootstelling aan montelukast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap of embryonale/foetale ontwikkeling.

Beschikbare gegevens van gepubliceerde prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken met gebruik van montelukast bij zwangere vrouwen ter evaluatie van ernstige aangeboren afwijkingen hebben geen geneesmiddelgerelateerd risico vastgesteld. Beschikbare onderzoeken hebben methodologische beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang, in sommige gevallen retrospectieve gegevensverzameling en inconsistente vergelijkingsgroepen.

Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten mogen alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als dit duidelijk essentieel geacht wordt.

Borstvoeding

Onderzoek bij ratten heeft uitgewezen dat montelukast wordt uitgescheiden in de melk (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast/metabolieten in de moedermelk bij de mens worden uitgescheiden.

Montelukast Accord 10 mg Filmomhulde tabletten mogen alleen gebruikt worden tijdens de borstvoedingsperiode als dit duidelijk essentieel geacht wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Montelukast heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aantast. In individuele patiënten hebben echter sufheid of duizeligheid gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast werd als volgt geëvalueerd in klinisch onderzoek:

- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 4000 volwassen en adolescenten patiënten van 15 jaar en ouder met astma.
- filmomhulde tabletten van 10 mg bij ongeveer 400 volwassen en adolescenten patiënten van 15 jaar en ouder met astma en seizoensgebonden allergische rhinitis.

- kauwtabletten van 5 mg bij ongeveer 1750 pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar met astma.

De volgende aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen werden in klinisch onderzoek vaak gemeld bij patiënten met astma behandeld met montelukast en met een hogere incidentie dan bij patiënten behandeld met placebo:

Systeem/ orgaanklasse	Volwassen en adolescente patiënten 15 jaar en ouder (twee onderzoeken van 12 weken; n=795)	Pediatrische patiënten 6 tot 14 jaar (één onderzoek van 8 weken; n=201) (twee onderzoeken van 56 weken; n=615)
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn
Maagdarmstelsel- aandoeningen	buikpijn	

Bij langdurige behandeling tot 2 jaar in klinisch onderzoek met een beperkt aantal volwassenen en tot 12 maanden met pediatrische patiënten en adolescenten van 6 tot 14 jaar veranderde het veiligheidsprofiel niet.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden gemeld in het postmarketinggebruik zijn weergegeven in systeem/orgaanklassen en als specifieke bijwerking in onderstaande tabel. De frequenties zijn geschat op basis van relevante klinische studies.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen†	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	verhoogde bloedingsneiging	Zelden
	trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie	Soms
	infiltratie van eosinofielen in de lever	Zeer zelden
Psychische stoornissen	abnormaal dromen waaronder nachtmerries, slapeloosheid, sommambulisme, irritatie, angst, rusteloosheid, agitatie waaronder agressief gedrag of vijandigheid, depressie, psychomotorische hyperactiviteit (inclusief	Soms

	geïrriteerdheid, rusteloosheid, tremor [§])	
	aandachtsstoornissen, geheugenstoornissen, tic	Zelden
	hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten/gedrag (suïcidaliteit), obsessieve-compulsieve symptomen, dysphemia	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toevallen	Soms
Hartaandoeningen	palpataties	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	epistaxis	Soms
	Syndroom van Churg-Strauss (CSS) (zie rubriek 4.4), pulmonale eosinofilie	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree [‡] , misselijkheid [‡] , braken [‡]	Vaak
	droge mond, dyspepsie	Soms
Lever- en galaandoeningen	verhoogde spiegels van serumtransaminasen (ALAT, ASAT)	Vaak
	hepatitis (waaronder cholestatische, hepatocellulaire en gemengde leverschade)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag [‡]	Vaak
	blauwe plekken, urticaria, pruritus	Soms
	angio-oedeem	Zelden
	erythema nodosum, erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie, myalgie waaronder spierkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	bedplassen bij kinderen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts [‡]	Vaak
	asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem	Soms
*Frequenties: Gedefinieerd voor elke bijwerking zoals gemeld in de database van klinische studies: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden		

(≥1/10.000 tot <1/1000), Zeer zelden (<1/10.000).

† Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Zeer vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook als Zeer vaak gemeld bij patiënten die placebo kregen.

‡ Deze bijwerking, in klinische studies gemeld als Vaak bij patiënten die montelukast kregen, werd ook gemeld als Vaak bij patiënten die placebo kregen.

§ Frequentie categorie: Zelden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In onderzoek naar chronisch astma werd montelukast toegediend bij doses tot 200 mg/dag aan volwassen patiënten gedurende 22 weken en in kortdurend onderzoek tot 900 mg/dag aan patiënten gedurende ongeveer één week zonder klinisch belangrijke nadelige voorvallen.

Er zijn meldingen van acute overdosering tijdens de postmarketingervaring en klinisch onderzoek met montelukast. Deze omvatten meldingen bij volwassenen en pediatrische patiënten met een dosis tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een 42 maanden oude pediatrische patiënt). De waargenomen klinische en laboratoriumresultaten waren consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassenen en pediatrische patiënten. Er waren geen schadelijke effecten bij de meeste meldingen van overdosering.

Symptomen van overdosering

De vaakst optredende bijwerkingen waren consistent met het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

Behandeling van overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering van montelukast. Het is niet bekend of montelukast dialyseerbaar is door peritoneale of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotrieenreceptorantagonisten.
ATC-code: R03D C03

Werkingsmechanisme

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) zijn krachtige inflammatoire eicosanoïden die afgegeven worden door uiteenlopende cellen, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmatische mediators binden aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT). De CysLT type 1-receptor (CysLT₁) wordt aangetroffen in de menselijke luchtwegen (waaronder de gladde spiercellen en luchtwegmacrofagen) en op andere pro-inflammatoire cellen (waaronder eosinofielen en sommige myeloïde stamcellen). CysLT's zijn in verband gebracht met de pathofysiologie van astma en allergische rhinitis. Bij astma omvatten de effecten die door leukotriënen gemedieerd worden bronchoconstrictie, mucuze uitscheidingen, vasculaire permeabiliteit, en eosinofielenrekrutering. Bij allergische rhinitis worden CysLT's afgegeven door de neusmucosa na blootstelling aan allergenen tijdens de reacties in de vroege- en late fase en worden deze geassocieerd met symptomen van allergische rhinitis. Intranasale blootstelling met CysLT's bleek de resistentie en symptomen van neusobstructie te versterken.

Farmacodynamische effecten

Montelukast is een oraal actieve verbinding die met hoge mate van affiniteit en selectiviteit bindt aan de CysLT₁-receptor. In klinisch onderzoek inhibeert montelukast de bronchoconstrictie door geïnhaleerd LTD₄ bij doses van slechts 5 mg. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen 2 uur na orale toediening. Het bronchodilaterende effect veroorzaakt door een β -agonist was additief met dat veroorzaakt door montelukast. Behandeling met montelukast inhibeerde zowel de vroege als de late fase van bronchoconstrictie na confrontatie met allergenen. Montelukast verlaagde, vergeleken met placebo, het aantal perifere bloedeosinofielen bij volwassen en pediatrische patiënten. In een afzonderlijk onderzoek verlaagde de behandeling met montelukast significant het aantal eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het speeksel) en in het perifere bloed, terwijl het de klinische controle over astma verbeterde.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In onderzoek bij volwassenen vertoonde montelukast 10 mg eenmaal per dag, vergeleken met placebo, een significante verbetering voor de ochtend-FEV₁ (10,4% t.o.v. 2,7% verandering t.o.v. baseline), ochtendpiekstroom (PEFR) (24,5 l/min t.o.v. 3,3 l/min verandering t.o.v. baseline), en een significante daling in totaal gebruik van β -agonisten (-26,1% t.o.v. -4,6% verandering t.o.v. baseline). Er was significant meer verbetering in de door de patiënt gemelde astmasymptoomscores overdag en 's nachts dan bij placebo.

Onderzoek bij volwassenen heeft het vermogen van montelukast aangetoond om bij te dragen aan het klinische effect van inhalatiecorticosteroïden (% verandering t.o.v. baseline voor inhalatiebeclomethason plus montelukast t.o.v. beclomethason, voor respectievelijk FEV₁: 5,43% t.o.v. 1,04%; gebruik van β -agonisten: -8,70% vs 2,64%). Vergeleken met geïnhaleerd beclomethason (200 μ g tweemaal daags met een spacer), vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel over de 12 weken van het onderzoek beclomethason gemiddeld meer effect vertoonde (% verandering t.o.v. baseline voor montelukast t.o.v. beclomethason, voor respectievelijk FEV₁: 7,49% t.o.v. 13,3%; gebruik van β -agonisten: -28,28% vs -43,89%). Vergeleken met beclomethason bereikte echter een hoog percentage patiënten behandeld met montelukast vergelijkbare klinische reacties (d.w.z. 50% van de patiënten behandeld met beclomethason bereikte een verbetering in FEV₁ van ongeveer 11% of meer t.o.v. de baseline, terwijl ongeveer 42% van de patiënten behandeld met montelukast dezelfde reactie bereikte).

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd om montelukast te evalueren voor de symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis bij volwassen en adolescente astmapatiënten van 15 jaar en ouder met gelijktijdige seizoensgebonden allergische rhinitis. In dit onderzoek vertoonde montelukast 10 mg tabletten eenmaal daags een statistisch significante verbetering in de "dagelijkse rhinitissymptoomscore", vergeleken met placebo. De "dagelijkse

rhinitissymptoomscore” is het gemiddelde van de “dagelijkse neussymptoomscore” (gemiddelde van verstopte neus, rhinorree, niezen, nasale jeuk) en de “nachtelijke symptoomscore” (gemiddelde van de scores voor verstopte neus bij het wakker worden, moeilijkheden met inslapen, en nachtelijk ontwaken). De algemene evaluaties van allergische rhinitis door patiënten en artsen waren significant beter dan bij placebo. De evaluatie van de werkzaamheid tegen astma was geen primaire doelstelling in dit onderzoek.

In een 8 weken durend onderzoek bij pediatrie patiënten van 6 tot 14 jaar verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag vergeleken met placebo, significant de ademhalingsfunctie (FEV₁ 8,71% t.o.v. 4,16% verandering t.o.v. baseline; ochtend-PEFR 27,9 l/min t.o.v. 17,8 l/min verandering t.o.v. baseline) en verminderde het ad hoc gebruik van β -agonisten (-11,7% t.o.v. +8,2% verandering t.o.v. baseline).

Significante reductie van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie (EIB) werd aangetoond in een 12 weken durende studie bij volwassenen (maximale reductie in FEV₁ 22,33% voor montelukast vs 32,40% voor placebo; tijd van herstel tot binnen 5% van de uitgangswaarde FEV₁ bedroeg 44,22 min vs 60,64 min). Dit effect hield aan gedurende de 12 weken durende onderzoeksperiode. De reductie in EIB werd ook aangetoond in een korte-termijn studie bij pediatrie patiënten (maximale reductie in FEV₁ 18,27% vs 26,11%; tijd van herstel tot binnen 5% van de uitgangswaarde FEV₁ 17,76 min vs 27,98 min). Dit effect werd in beide onderzoeken aangetoond aan het einde van het eenmaal daags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten die gelijktijdig inhalatie- en/of orale corticosteroiden ontvingen, gaf behandeling met montelukast in vergelijking met placebo een significante verbetering van de astmabeheersing (FEV₁ 8,55% vs -1,74% verandering t.o.v. de uitgangswaarde en de afname van β -agonistgebruik bedroeg -27,78% vs 2,09% verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Montelukast wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Voor de 10 mg filmomhulde tablet wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 3 uur (T_{max}) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64%. De orale biologische beschikbaarheid en C_{max} worden niet beïnvloed door een standaard maaltijd. De veiligheid en werkzaamheid werden aangetoond in klinische onderzoeken waarbij de 10 mg filmomhulde tablet werd toegediend ongeacht het tijdstip van voedselinname.

Met de 5 mg kauwtablet werd de C_{max} bereikt 2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73% en wordt verminderd tot 63% door een standaard maaltijd.

Distributie

Montelukast wordt voor meer dan 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het steady-state verdelingsvolume van montelukast bedraagt gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gelabeld montelukast blijkt dat de bloed-hersenbarrière slechts in geringe mate gepasseerd wordt. Bovendien waren concentraties van radioactief gelabeld materiaal in alle andere weefsels 24 uur na toediening minimaal.

Biotransformatie

Montelukast wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Onderzoeken met therapeutische doses toonden aan dat plasmaconcentraties van metabolieten van montelukast niet detecteerbaar zijn bij steady-state in volwassenen en kinderen.

Cytochroom P450 2C8 is het belangrijkste enzym betrokken bij het metabolisme van montelukast. Daarnaast kunnen CYP 3A4 en 2C9 een kleine bijdrage leveren aan het metaboliseren van montelukast, hoewel itraconazol, een CYP 3A4-remmer, geen verandering van farmacokinetische variabelen van montelukast liet zien bij gezonde vrijwilligers die dagelijks 10 mg montelukast kregen toegediend.

Op basis van *in vitro* resultaten met humane levermicrosomen inhiberen de therapeutische plasmaconcentraties van montelukast de cytochromen P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet. De bijdrage van metabolieten aan het therapeutische effect van montelukast is minimaal.

Eliminatie

De plasmaklaring van montelukast is gemiddeld 45 ml/min bij gezonde volwassenen. Na een orale dosis van radioactief gemerkt montelukast werd 86% van de radioactiviteit teruggevonden in de fecesmonsters over 5 dagen en <0,2% werd teruggevonden in de urine. Samen met de schattingen voor de orale biologische beschikbaarheid van montelukast wijst dit erop dat montelukast en de metabolieten bijna uitsluitend via de gal worden uitgescheiden.

Eigenschappen bij patiënten

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor bejaarden of bij lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er werd geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierfalen. Omdat montelukast en de metabolieten langs de gal worden geëlimineerd, wordt er niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is voor patiënten met nierfalen. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9).

Bij hoge doses montelukast (20 en 60 keer de aanbevolen dosis voor volwassenen), werd er een daling waargenomen in de plasmaconcentratie van theofylline. Dit effect werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek bij dieren werden er kleine voorbijgaande biochemische veranderingen in ALAT, glucose, fosfor en triglyceriden in het serum waargenomen. De tekenen van toxiciteit bij dieren waren een toegenomen speekseluitscheiding, gastro-intestinale symptomen, diarree en verstoord ionenevenwicht. Deze kwamen voor bij doseringen meer dan 17 keer hoger dan de systemische blootstelling bij klinisch gebruik. Bij apen traden de bijwerkingen op na doses van 150 mg/kg/dag (>232 keer de systemische blootstelling bij klinisch gebruik). In experimenteel onderzoek bij dieren had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen na systemische blootstelling die 24 keer hoger was bij klinisch gebruik. Er werd een lichte afname in het geboortegewicht van de pups waargenomen bij vruchtbaarheidsonderzoek op vrouwelijke ratten met 200 mg/kg/dag (>69 keer de klinische systemische blootstelling). In onderzoek op konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen, vergeleken met gelijktijdige controledieren, bij een systemische blootstelling >24 keer de systemische blootstelling bij klinisch gebruik. Er werden geen afwijkingen waargenomen bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er werd geen sterfte waargenomen na eenmalige orale toediening van montelukastnatrium bij doses tot 5000 mg/kg aan muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² aan respectievelijk

muizen en ratten). Dit waren de hoogste geteste doses. Deze dosis is equivalent met 25.000 keer de aanbevolen dagelijkse volwassen dosis voor mensen (op basis van het gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

Er werd vastgesteld dat montelukast niet fototoxisch is bij muizen voor UVA, UVB of zichtbare lichtspectra bij doses tot 500 mg/kg/dag (ongeveer >200 keer op basis van de systemische blootstelling).

Montelukast was niet mutageen in in vitro en in vivo tests noch tumorigeen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (LH-11) (E 463)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Hydroxypropylcellulose (LF) (E 463)
Hypromellose 6CPS (A)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 6000
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht en licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Montelukast Accord 10 mg tabletten zijn verpakt in OPA-Al-PVC/A1 blisterstrips.

Verpakkingsgrootte: Verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 en 200 tablets in een blisterstrip.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 108516

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2011

Datum van laatste verlenging: 30 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 december 2023